

Insuficiencia cardíaca. Tratamiento farmacológico actual

I. Coma-Canella, S. Castaño, E. Nasarre

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Isabel Coma-Canella

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

(icoma@unav.es)

Resumen

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) ha cambiado considerablemente en los últimos años, a pesar de que pocos fármacos nuevos han sido aprobados. El tratamiento actual no sólo va dirigido a mejorar los síntomas, sino también a prevenir el paso de disfunción sistólica a IC sintomática, a prevenir el remodelado cardíaco, la disfunción renal y a reducir la mortalidad.

Los grupos de fármacos utilizados actualmente son: digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes (BB), inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y antagonistas de los receptores de la aldosterona. La combinación de nitrato de isosorbide + hidralazina apenas se usa por sus efectos secundarios y no existe ningún nuevo inotrópico positivo aprobado en IC crónica, ya que todos han demostrado aumentar la mortalidad. El levosimendán es un inotrópico positivo que se utiliza por vía intravenosa en la IC aguda, con un efecto favorable sobre el pronóstico en comparación con placebo y con dobutamina (que lo empeora).

Los fármacos aprobados por vía oral se pueden administrar a la vez si el paciente los tolera, ya que su efecto beneficioso es aditivo. La mortalidad en dos años de los pacientes en IC leve-moderada se calcula en un 34% con la combinación de digital + diuréticos. Al añadir IECA baja al 22%; al añadir un BB baja al 14%; al añadir un antagonista de la aldosterona baja al 10%. Los ARA-II pueden darse en vez de IECA o añadirse a todos los demás.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Tratamiento farmacológico. Betabloqueantes. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Antagonistas de la aldosterona.

Introducción

En los últimos 10-15 años el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) ha cambiado considerablemente. Prueba de ello es que la Sociedad Europea de Cardiología publicó unas guías en el año 2001 y ya las ha actualizado en el 2005¹. El tratamiento actual no sólo va dirigido a mejorar los síntomas, sino también a prevenir el paso de disfunción sistólica asintomática a IC sintomática, a prevenir el empeoramiento de los síntomas y limitaciones funcionales de la IC y a reducir la mortalidad. Otro objetivo importante es la prevención o trata-

Summary

Treatment of heart failure (HF) has changed in recent years, despite the paucity of new approved drugs. Current treatment is directed not only towards improving symptoms, but also to preventing the development from asymptomatic systolic dysfunction to symptomatic heart failure, to preventing cardiac remodelling, renal dysfunction and to reducing mortality.

The main families of drugs currently used are: cardiac glycosides, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), beta-blocking drugs (BB), angiotensin-II receptor blockers (ARB) and aldosterone receptor antagonists. The combination isosorbide dinitrate + hydralazine is hardly used due to its side effects and none of the new positive inotropic drugs has been approved in chronic HF, because all of them increase mortality. Levosimendan is a new positive inotropic agent approved for acute HF by an intravenous route, with a favourable effect on prognosis vs placebo and vs dobutamine (which worsens the prognosis). The approved oral drugs can be given at the same time if the patient tolerates them, because their beneficial effect is additive. Mortality in two years in mild to moderate HF is 34% with glycosides + diuretics. It falls to 22% when an ACEI is added, to 14% when a BB is added and to 10% when an aldosterone antagonist is added. ARB can be given instead of an ACEI or be added to the other drugs.

Key words: Heart failure. Drug therapy. Beta-blocking drugs. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Angiotensin-II receptor blockers. Aldosterone antagonists.

miento del remodelado cardíaco, activación neurohumoral, retención de líquidos y disfunción renal.

El enfoque terapéutico de la IC es múltiple: medidas generales, terapia farmacológica, dispositivos mecánicos y cirugía. Puesto que el tratamiento con dispositivos mecánicos se incluye en el artículo sobre arritmias y el quirúrgico en los artículos de cirugía y regeneración cardíaca con células madre, en éste se incluye únicamente el tratamiento farmacológico. No se hablará sólo de los fármacos aprobados recientemente para el tratamiento de la IC (que son muy pocos), sino de todos los que según las guías deben utilizarse en la actualidad. Muchos de

ellos son antiguos pero continúan vigentes. Por otra parte, algunos fármacos prometedores no han superado la prueba de los ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no han sido aprobados para su uso en IC. El enfoque de este artículo es fundamentalmente práctico, y se dirige a cualquier especialista que desee estar al día en el tratamiento farmacológico de la IC.

Conceptos básicos sobre activación neurohormonal

La activación neurohormonal que se produce en la IC puede causar efectos adversos. Los sistemas neurohormonales más estudiados son: el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema adrenérgico regional y sistémico, endotelinas, arginina-vasopresina y varias citocinas. La activación de estos sistemas puede producir remodelado ventricular que se caracteriza por hipertrofia de los miocitos y cambios en la matriz extracelular. También puede favorecer el desarrollo de aterotrombosis, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial e incluso necrosis y apoptosis miocárdica, todo ello de forma interdependiente. Algunas neurohormonas pueden tener un efecto beneficioso, como son los péptidos natriuréticos ANP y BNP, óxido nítrico, péptidos antioxidantes y los que mejoran la función endotelial. Otras neurohormonas producen efectos adversos en la función vasculo-renal como es la arginina-vasopresina. Se trata de un nonapéptido secretado por la glándula pituitaria posterior que se libera mediante una serie de estímulos, como son: descenso de la presión arterial, reducción de la volemia y aumento de la osmolaridad del plasma. Una vez liberada, puede producir efectos adversos por activación de receptores, como es la vasoconstricción arterial generalizada, que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y reduce el flujo coronario, por tanto aumenta la isquemia miocárdica y agrava la IC. Además, la activación de receptores miocárdicos puede producir hipertrofia del miocito. La activación de otros receptores puede inducir la liberación de ACTH y aldosterona. El aumento de aldosterona produce efectos adversos en el lecho vascular (remodelado vascular), hipertrofia de los miocitos y fibrosis. Además reduce la excreción renal de agua y sodio, lo que lleva a sobrecarga de volumen e hiponatremia. Existen moduladores neurohormonales como los betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de la aldosterona. Todos ellos han demostrado que mejoran la función ventricular, revierten el remodelado vascular y ventricular y favorecen el pronóstico. Todavía existen posibilidades de una mayor manipulación neurohormonal a través de un aumento del óxido nítrico, antagonistas de la endotelina, péptidos natriuréticos, antagonistas de la vasopresina y anticitocinas. Sin embargo, casi ninguno de los fármacos ensayados para estos últimos objetivos ha sido aprobado en la IC crónica.

Prevención de la insuficiencia cardíaca

La IC puede ser prevenida o retrasada con el tratamiento adecuado de las condiciones que conducen hacia ella, sobre todo la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria. Según el informe del Joint National Committee-7, si se controlase bien la hipertensión, se podrían reducir un 50% de los episodios

de IC². También deben tratarse agresivamente otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo dislipemia y diabetes.

Cuando ya existe disfunción miocárdica el primer objetivo es eliminar si es posible la causa de la disfunción. El segundo objetivo es frenar su progresión, que acaba conduciendo a la IC. Algunos de los fármacos que se van a mencionar sirven no sólo para el tratamiento sino también para la prevención de la IC

Fármacos empleados en la insuficiencia cardíaca

Glicósidos cardíacos

A Pesar de su antigüedad (1785), todavía se siguen usando en la IC. La digoxina inhibe la enzima Na-K-ATPasa de la membrana celular: en células miocárdicas (aumenta la concentración de calcio, velocidad de acortamiento y fracción de eyección), en tejidos no cardíacos (reduce flujo simpático y tiene efecto vagotónico) y en riñón (disminuye la reabsorción tubular de sodio y suprime la secreción de renina renal). Junto a su efecto inotrópico positivo, reduce la frecuencia cardíaca y controla la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular. Además tiene efectos neurohormonales: mejora la sensibilidad a los barorreceptores, reduce la concentración plasmática de noradrenalina, la activación del sistema renina angiotensina e inhibe el simpático. Reduce niveles de citocinas³ y aumenta la liberación de ANP y BNP⁴. La digital está indicada en la fibrilación auricular con cualquier grado de IC sintomática, incluso en ausencia de disfunción ventricular. La combinación con BB es mejor que uno de los dos fármacos aisladamente para control de frecuencia. En pacientes con disfunción ventricular mejora la función y los síntomas. El estudio DIG⁵ demuestra que la digoxina tiene efecto neutro en mortalidad pero reduce las hospitalizaciones, sobre todo las debidas a empeoramiento de la IC en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo y ritmo sinusal tratados con IECA, BB, diuréticos y espironolactona (en caso de IC grave). Un documento posterior sobre el estudio DIG sugiere que el efecto más favorable se observa con niveles séricos de digoxina <0,5 ng/mL, comparado con >0,9 ng/mL⁶.

Diuréticos

También son fármacos muy antiguos, pero siguen resultando esenciales para el tratamiento sintomático de la IC cuando hay congestión pulmonar o edema periférico, ya que aumentan la excreción renal de líquido por diversos mecanismos. Producen mejoría rápida de la disnea, aumentan la tolerancia al ejercicio⁷ y reducen el riesgo de empeorar la IC. Además en pequeños ensayos clínicos (no existen grandes ensayos) hay una tendencia a la disminución de la mortalidad con su uso⁸. Existen varias clases de diuréticos, pero hoy día los más utilizados son las tiazidas, diuréticos de asa y ahorradores de potasio. Las *tiazidas* se reservan para casos de IC leve y los diuréticos de asa (furosemida, torasemida), de efecto más potente, para IC avanzada. Las tiazidas pierden eficacia cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min. En IC grave tienen efecto sinérgico con los *diuréticos de asa* y se pueden usar en combinación con ellos. Probablemente esta combinación es más eficaz y tiene menos efectos secundarios que el aumento de

dosis de un diurético de asa. Cuando hay IC avanzada la reabsorción gastrointestinal de furosemida está disminuida, por lo que se requieren dosis progresivamente crecientes de este fármaco. En estos casos se puede cambiar por torasemida, cuya biodisponibilidad no se reduce en la IC. Además, un estudio reciente⁹ muestra menor fibrosis cardíaca con torasemida que con furosemida en la IC crónica, lo que indica efecto favorable en el remodelado cardíaco. La administración iv y en particular la infusión iv continua de un diurético de asa es otro método eficaz de superar la resistencia a ese mismo diurético por vía oral¹⁰. Los diuréticos *ahorradores de potasio* (triamterene, amiloride y espironolactona en dosis de 50-100 mg) sólo deben darse cuando persiste la hipokaliemia a pesar del tratamiento con IECA, o en casos de IC grave a pesar de combinar un IECA con dosis baja de espironolactona, ya que los suplementos de potasio suelen ser ineficaces en esta situación. El uso excesivo de cualquier tipo de diuréticos puede empeorar la función renal y la hiponatremia, por lo que debe vigilarse siempre la creatinina y los iones. Los *inhibidores de la anhidrasa carbónica* se utilizan para corregir trastornos del equilibrio ácido-básico, generalmente asociados a otros diuréticos.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Estos fármacos tienen un mecanismo de acción común: inhiben la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, por tanto evitan el efecto deletéreo de esta neurohormona. Sin embargo, su estructura química es diferente, por lo que hay

diferencias entre ellos. En España se dispone de los siguientes IECA: benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinoprol, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril. No todos han sido probados en ensayos clínicos de IC, por tanto se deben usar los que han demostrado su eficacia y a la dosis probada (Tablas 1 y 2).

El mecanismo de su efecto beneficioso no está claro, ya que los niveles de angiotensina II vuelven a los pre tratamiento varias semanas después del inicio. Entre otros muchos efectos beneficiosos de los IECA están los siguientes: antidiabético, antihipertensivo, antiinflamatorio, aumento de niveles de bradikina, inhibición del estrés oxidativo, de la expresión de proteínas, retraso de la aparición de nefropatía diabética¹⁸, prevención del paso de fibrilación auricular paroxística a crónica¹⁹.

Es tal la evidencia del beneficio de los IECA, que se recomienda su uso en todos los pacientes con disfunción sistólica (con o sin IC), a menos que tengan una contraindicación seria. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática muestran menor desarrollo de IC y de hospitalizaciones por esta causa cuando toman IECA^{13,15}. Tanto en disfunción ventricular izquierda asintomática como en IC la mejoría que producen los IECA es independiente de la edad, sexo y uso previo de otros fármacos. El beneficio aparece con cualquier fracción de eyección basal²⁰, pero cuanto más grave sea la IC mayor es el beneficio absoluto¹¹.

Se recomiendan como tratamiento de primera línea a todos los pacientes con fracción de eyección reducida para mejorar la supervivencia, los síntomas, la capacidad funcional y reducir el número de hospitalizaciones. Después de la fase aguda

Tabla 1. Dosis de IECA que han demostrado ser eficaces en grandes ensayos de IC o disfunción ventricular

Estudios de mortalidad	Fármaco	Dosis deseable	Dosis media diaria
CONSENSUS, 1987 (11)	Enalapril	20 mg/12 horas	18,4 mg
V-HeFT II, 1991 (12)	Enalapril	10 mg/12 horas	15,0 mg
SOLVD, 1991 (13)	Enalapril	10 mg/12 horas	16,6 mg
ATLAS, 1999 (14)	Lisinopril	Dosis alta:	32,5-35 mg
		Dosis baja:	2,5-5 mg
Estudios en DVI post IM con o sin IC			
SAVE, 1992 (15)	Captopril	50 mg/8 horas	127 mg
AIRE, 1993 (16)	Ramipril	5 mg/12 horas	(no datos)
TRACE, 1995 (17)	Trandolapril	4 mg/día	(no datos)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; DVI: disfunción ventricular izquierda; IM: infarto de miocardio

Tabla 2. Dosis de inicio y mantenimiento de IECA recomendadas para algunos fármacos aprobados en Europa para el tratamiento de la IC

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Efectos documentados en mortalidad/hospitalización		
Captopril	6,25 mg/8 horas	25-50 mg/8 horas
Enalapril	2,5 mg/día	10 mg/12 horas
Lisinopril	2,5 mg/día	5-20 mg/día
Ramipril	1,25-2,5 mg/día	2,5-5 mg/12 horas
Trandolapril	1 mg/día	4 mg/día

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca

del infarto de miocardio deben darse a todos los pacientes que hayan tenido síntomas de IC, aunque hayan sido transitorios, ya que han demostrado mejorar la supervivencia y reducir el reinfarcto y la hospitalización por IC.

La creatinina sérica puede subir un 10-15% al comenzar tratamiento con IECA en pacientes con IC grave, independientemente de los niveles basales. En la mayoría de estos pacientes los niveles de creatinina permanecen estables o disminuyen a los valores pre tratamiento si se continúa la administración de IECA, por lo que no se deben suspender estos fármacos ante el aumento de creatinina, ya que precisamente los que tienen insuficiencia renal son los que más se benefician de ellos²¹. Tampoco deben suspenderse por presión sistólica baja (<90 mmHg) durante el tratamiento, siempre que el paciente esté asintomático.

Betabloqueantes

Producen un bloqueo competitivo y reversible de los receptores adrenérgicos. Tienen efecto inotrópico y cronotrópico negativo, antiarrítmico, antiisquémico, antihipertensivo, reductor del remodelado ventricular y protector contra la rotura de la placa de ateroma en pacientes coronarios. Debido a estos efectos, inicialmente se utilizaron solo en pacientes con cardiopatía isquémica y función ventricular normal, considerando la IC su principal contraindicación. Hoy día está demostrado su beneficio en estos pacientes, que sufren una desensibilización de los receptores adrenérgicos debido al hiperestímulo simpático. Los BB normalizan los receptores, lo que ayuda a mejorar la función contráctil. Se recomiendan a los pacientes en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA) con IC estable leve, moderada o grave, tanto por cardiopatía isquémica como no isquémica, con cualquier grado de disfunción ventricular, siempre que no exista contraindicación. El tratamiento con BB reduce las hospitalizaciones, mejora la clase funcional y retrasa el deterioro de la IC en pacientes de cualquier edad y sexo. Después de un infarto agudo de miocardio con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo con o sin IC sintomática se recomienda el uso prolongado de BB para reducir la mortalidad.

Igual que ocurre con los IECA, se pueden apreciar diferencias en los efectos clínicos de distintos BB en la IC. Por tanto se recomiendan sólo los que han demostrado su eficacia (Tabla 3). En varios ensayos clínicos de mortalidad el bisoprolol²², succinato de metoprolol²³ y carvedilol²⁴, se asocian a reducción de la mortalidad total a largo plazo, de la mortalidad cardiovascular, muerte súbita y muerte por IC progresiva en pacientes en clase funcional II-IV. El nebivolol en el estudio SENIORS redujo significativamente las hospitalizaciones de causa cardio-

vascular o mortalidad en ancianos (>70 años) con fracción de eyección normal y reducida²⁵. Sin embargo, el bucindolol no produjo mejoría significativa de la supervivencia en un ensayo importante²⁶. Con los datos disponibles de diferentes megaensayos, de momento las guías más recientes¹ solo recomiendan en IC: bisoprolol, carvedilol y succinato de metoprolol.

Además de los beneficios descritos, los BB son los únicos fármacos que producen mejoría significativa de la fracción de eyección, tanto en cardiopatía isquémica como no isquémica²⁷. Esto no siempre se traduce en mayor capacidad de ejercicio, probablemente debido al efecto cronotrópico negativo. El beneficio de los BB puede ser bifásico, con empeoramiento inicial y mejoría a largo plazo. Si el paciente no tolera dosis altas, es preferible dejarle con dosis bajas que no darle BB, ya que incluso pequeñas dosis reducen la mortalidad.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Bloquean el efecto de la angiotensina II a un nivel distinto de los IECA. Ejercen un efecto similar a estos fármacos pero no idéntico, ya que no aumentan los niveles de bradikinina, y por tanto es mucho menos probable que produzcan tos y angioedema. Al haberse desarrollado después que los IECA y los BB, resulta más difícil demostrar su beneficio, ya que no es ético compararlos con placebo, sino que se añaden a otros fármacos que ya reducen mucho la mortalidad. La Tabla 4 muestra los ARA-II disponibles actualmente en Europa y las dosis aconsejables.

El Valsartán ha demostrado mejoría significativa de la mortalidad y del objetivo combinado de mortalidad y morbilidad en pacientes que no reciben IECA²⁸. Su efecto es similar al del captopril, sin un claro beneficio añadido a este fármaco. El candesartán ha demostrado que no sólo reduce el número de hospitalizaciones por IC o muerte cardiovascular en pacientes que no toleran IECA²⁹, sino que además tiene beneficio añadido sobre estos fármacos, ya que reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes que reciben al mismo tiempo IECA o BB.

Comparados con los IECA, los meta-análisis junto a pequeños ensayos muestran eficacia similar en mortalidad y morbilidad^{30,31}. Esto hace que generalmente se reserven los ARA-II para los pacientes que no toleran IECA. El candesartán puede añadirse a los IECA para obtener mejoría adicional.

Antagonistas de los receptores de aldosterona

La aldosterona promueve fibrosis vascular y miocárdica, depleción de potasio y magnesio, activación simpática, inhibición parasimpática y disfunción de baroreceptores. La espironolactona en dosis bajas (12,5-50 mg) apenas tiene efecto diurético.

Tabla 3. Dosis de betabloqueantes en grandes ensayos clínicos controlados

Betabloqueante	Primera dosis (mg)	Aumentos	Dosis deseable	Período de aumento de dosis
Bisoprolol ²²	1,25	2,5 3,75 5 7,5 10	10	Semanas-un mes
Metoprolol succinato ²³	12,5/25	25 50 100 200	200	Semanas-un mes
Carvedilol ²⁴	3,125	6,25 12,5 25 50	50	Semanas-un mes
Nebivolol ²⁵	1,25	2,5 5 10	10	Semanas-un mes

Tabla 4. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II disponibles actualmente en Europa¹

Fármaco	Dosis diaria (mg)
Efectos documentados en mortalidad/morbilidad	
Candesartan	4-32
Valsartan	80-320
También disponibles	
Eprosartan	400-800
Losartan	50-100
Irbesartan	150-300
Telmisartan	40-80

tico, pero ejerce acción antialdosterona a nivel tisular. El estudio RALES³² mostró que una dosis baja de espironolactona en pacientes en clase III-IV tratados con IECA, diuréticos de asa y digoxina, mejora la supervivencia, independientemente de la etiología de la IC. Es importante vigilar periódicamente los niveles de potasio, ya que al generalizarse su uso se han visto muchos casos de hiperpotasemia. De momento todavía no se ha estudiado si un antagonista de la aldosterona tiene beneficio en pacientes en clase II o con disfunción ventricular asintomática por cardiopatía no isquémica. La eplerenona es un nuevo antialdosterónico que bloquea de forma selectiva el receptor mineralocorticoide, sin efecto antiandrogénico. El estudio EPHEUS³³ ha demostrado que administrada después de un infarto de miocardio en dosis de 25-50 mg al día reduce significativamente la mortalidad y hospitalización por IC. También reduce la muerte súbita, sobre todo en los pacientes con fracción de eyección inferior a 30%, sin riesgo de producir ginecomastia.

Vasodilatadores

Los vasodilatadores de acción directa no están indicados en el tratamiento de la IC crónica. Sin embargo, pueden usarse como terapia añadida. En caso de intolerancia a los IECA y ARA-II, se puede probar la combinación de *hidralazina* (hasta 300 mg) y nitratos (hasta 160 mg) que ha demostrado reducción de la mortalidad, pero no de las hospitalizaciones por IC³⁴. Aunque esta combinación de fármacos consta en todas las guías de IC, casi nadie la usa por sus efectos secundarios a estas dosis.

Los *nitratos* pueden usarse como tratamiento adjunto en caso de angina o disnea, pero no hay evidencia de que por vía oral mejoren los síntomas de IC. Además, se desarrolla tolerancia hemodinámica (taquifilaxia) con dosis frecuentes (cada 4-6 horas).

Los *bloqueantes alfa-adrenérgicos* no están indicados en la IC³⁴.

Los *antagonistas del calcio* (sobre todo diltiazem y verapamil) no se recomiendan en la IC por disfunción sistólica, y está contraindicada su asociación con BB. Los más nuevos (felodipino y amlodipino) no aumentan la supervivencia cuando se añaden a otros tratamientos (incluyendo IECA y diuréticos) en comparación con placebo^{35,36}. Ya que los datos disponibles con estos últimos muestran efecto neutro sobre la mortalidad, pueden considerarse como terapia adicional cuando la hipertensión arterial o la angina no se controlan con nitratos y BB.

Nesiretide. Es un nuevo vasodilatador aprobado por vía iv en la IC aguda, compuesto de péptido natriurético cerebral (BNP) idéntico al que se produce en el ventrículo izquierdo. De momento no ha demostrado efecto en el pronóstico³⁷.

Inotrópico positivos

El tratamiento prolongado con ibopamina, milrinona, enoximona, vesnarinona y amrinona ha demostrado aumentar la mortalidad, por lo que no está aprobado su uso. Sin embargo, la administración iv de inotrópicos se utiliza con frecuencia en pacientes con IC congestiva grave para corregir las alteraciones hemodinámicas, a pesar de que pueden producir complicaciones y tienen un efecto incierto sobre el pronóstico.

Todavía el fármaco más usado es la *dobutamina*, a pesar de que no se ha documentado suficientemente en ensayos controlados y no se conocen bien sus efectos sobre el pronóstico. Los inhibidores de la fosfodiesterasa como *milrinona* o *enoximona* pueden ser más eficaces en pacientes que reciben BB y además tienen acción vasodilatadora periférica y coronaria, de efecto favorable. Sin embargo, se asocian a taquiarritmias auriculares y ventriculares, así como a un aumento en el consumo de O₂ miocárdico. El nuevo sensibilizador del calcio *levosimendán* tiene efecto de sensibilización al calcio y actividad vasodilatadora periférica. Está indicado en pacientes con síntomas de bajo gasto por disfunción ventricular izquierda sin hipotensión grave. En un ensayo comparativo doble ciego ha demostrado tener mayor eficacia hemodinámica y mejor efecto pronóstico que el placebo. En este mismo estudio la mortalidad fue mayor con dobutamina que con placebo³⁸.

Otros fármacos

Antitrombóticos

Solamente están indicados en la IC asociada a fibrilación auricular, o con tromboembolismo previo o con trombo ventricular móvil³⁹. No hay datos que apoyen el uso generalizado de antitrombóticos en todos los pacientes con IC ya que el riesgo de tromboembolismo es muy bajo en la mayoría de ellos.

Antianémicos

Los pacientes con IC tienen anemia por múltiples motivos, y se ha comprobado que la anemia empeora la IC. Aunque las guías actuales no mencionan este tratamiento, hay estudios que muestran mejoría sintomática al corregir la anemia con suplementos de hierro, vitamina B12 o eritropoyetina. El ensayo clínico *Hipócrates* demostrará si existe beneficio con la eritropoyetina.

Antiarrítmicos

Los de clase IA, IC y sotalol están contraindicados en la IC.

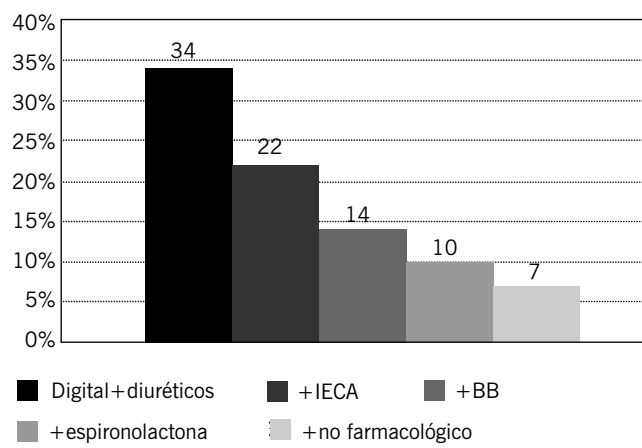
Nuevos fármacos

Ninguno de los antagonistas de la endotelina, del factor de necrosis tumoral o inhibidores de la vasopectidasa ensayados han sido aprobados en IC.

Combinación de fármacos

La mayoría de los estudios se han efectuado con varios fármacos, que se han ido añadiendo a los que ya se utilizaban previamente. Así, la combinación de digital y diuréticos ha demostrado su beneficio durante años. Posteriormente se añadieron los IECA, BB, antialdosterona y ARA-II. Todos se pueden

Figura 1. La mortalidad en dos años por insuficiencia cardíaca leve-moderada ha bajado desde un 35% en la época en que solo se usaban la digital y diuréticos hasta un 22% cuando se añadieron los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), posteriormente bajó a un 14% al añadir betabloqueantes (BB) y más tarde a un 10% al añadir espironolactona. Actualmente está en un 7% cuando a todos estos fármacos se añade la resincronización ventricular



dar al mismo tiempo si se toleran, ya que su efecto es aditivo (Figura 1). Cuando hay que elegir entre IECA y BB, probablemente es mejor empezar con BB⁴⁰, de eficacia superior a los IECA.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada

No existen ensayos clínicos dirigidos a estos pacientes. Se acepta, sin evidencia, que el tratamiento es el mismo que para la IC con disfunción sistólica, haciendo especial hincapié en el tratamiento de la taquicardia para favorecer el llenado ventricular.

Bibliografía

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Matsumori A, Ono K, Nishio R et al. Modulation of cytokine production and protection against lethal endotoxemia by the cardiac glycoside ouabain. *Circulation* 1997;96:1501-6.
4. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:910-6.
5. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:1403-11.
6. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;347:871-8.
7. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
8. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-58.
9. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Díez J. Effect of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2028-35.
10. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russell FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;38:376-82.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
12. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
14. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in CHF. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-8.
15. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
16. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
18. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *J N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
19. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005;69:671-6.
20. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
21. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93G.
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS.II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:2001-7.
23. Effecto of metoprolol CR/XL in CHF: metoprolol CR/XL Randomized intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
24. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.

26. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
27. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141:899-907.
28. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
29. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with CHF. The CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
31. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000;54:11-4.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
33. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
34. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547-52.
35. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with CHF treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.
36. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHE, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-12.
37. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.
38. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
39. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-81.
40. Sliwa K, Norton GR, Kone N et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *JACC* 2004;44:1825-30.